

- Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+)regulatory T cells in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* (in press).
17. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus* (in press)
18. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, Atsumi T. RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheum* 67 : Arthritis Rheum 67 : 396-407,2015
19. Nakamura A, Yoneda M, Sumida Y, Miyoshi H, Nakajima A, Atsumi T, Terauchi Y. A caution in the use of the NAFIC scoring system as a diagnostic screening tool for nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroint Dig Syst* (in press)
20. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*(in press)
21. Nagafuchi H, Atsumi T, Hatta K, Muso E, Takeno M, Yamada H, Ozaki S. Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* (in press)
22. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol* (in press)
- fibroblast-like synoviocytes of some patients with rheumatoid arthritis and is responsible for the joint destruction in a collagen-induced arthritis model. The Japanese Society for Immunology 43rd Annual Meeting, 10-12 December, 2014, Kyoto Japan.
2. Kono M, Yasuda S, Fukui T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Haruki Shida, Watanabe T, Shimizu Y, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Sakamoto K, Tamotsu Kamishima, Atsumi T. Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis: Sequential Evaluation Using Whole-body Magnetic Resonance Imaging, 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, 14-19 November, 2014, Boston, USA.

#### H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 3. 特許取得

なし

##### 4. 実用新案登録

なし

##### 5. その他

なし

## 2.学会発表

1. Yasuda S, Kono M, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Atsumi T. RasGRP4 is expressed in the

## 関節エコーを用いた関節リウマチの生物学的製剤(バイオ)フリー寛解維持に関する研究

研究分担者 川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野教授  
研究協力者 川尻真也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野  
西野文子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野  
鈴木貴久 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野  
岩本直樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野  
玉井慎美 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野  
青柳 潔 長崎大学大学院公衆衛生学分野

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤治療で寛解が導入された後の、生物学的製剤フリー寛解維持における関節エコー所見の関与を後方視的に解析した。対象は生物学的製剤で臨床的寛解が導入され、かつ、両側手指関節のエコーが実施され、それを加味してリウマチ専門医が生物学的製剤を中止した 31 症例である。31 症例の生物学的製剤中止時の炎症反応、MMP-3、臨床的疾患活動性、関節エコーでの活動性は非常に良好にコントロールされ、6ヶ月間の経過で、生物学的製剤フリー寛解は 67.8%で維持されてきた。しかしながら6ヶ月後の臨床的再燃(治療の強化)をアウトカムとする多変量解析においては、関節エコー所見を含め、有意に寄与する因子は抽出されなかった。結果の解釈においては、解析症例が少ないこともあるが、今後は大関節やバイオマーカーを加えた評価が必要と考えられた。

### A.研究目的

RA の滑膜炎活動性の評価における関節エコーの重要性は明らかとなってきた。生物学的製剤の寛解中止も現実的な治療オプションとなってきたが、生物学的製剤フリー寛解維持(再燃)と関節エコー所見との関連に関しては、まだ、結論には至っていない。今回、後方視的に、これらについて解析した。

治療強化がなされた場合を再燃と定義した。生物学的製剤中止時の検査値、臨床的疾患活動性、関節エコー所見と6ヶ月後の再燃との関連を統計学的に解析した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

### B.研究方法

長崎大学病院第一内科とその関連施設において生物学的製剤で臨床的寛解が導入され、かつ、両側手指関節のエコーが実施され、それを加味してリウマチ専門医が生物学的製剤を中止した RA31 症例を対象とした。両側手指関節のエコーでは 22 関節のグレースケールスコア(GS スコア)、パワープラススコア(PD スコア)、骨びらん、腱鞘滑膜炎を評価した。総 GS スコア、総 PD スコアは 22 関節における各スコアの総和とした(0 - 66)。6ヶ月間経過を観察し、

### C.研究結果

図 1 に示すように、生物学的製剤中止 6ヶ月後までに再燃は 10 例に認め、生物学的製剤フリー寛解維持は 21 例 67.8%であった。再燃群(N=10)と非再燃群(N=21、寛解維持群)の2群において、検査値、臨床的疾患活動性で有意な項目はなく、年齢、性別、寛解到達までの期間の各項目に傾向が認められた。表 1 に中止時の疾患活動性を示すが、検査値を含めて非常に良好にコントロールされていた。関節エコー所見も同様で、総 GS スコアにその傾向を認め

た(表 2)。傾向を認めた変数を用いての多変量ロジスティック解析では、再燃を予測する有意な項目は抽出されなかった(表 3)。

#### D. 考察

今回の 31 症例の検討では、生物学的製剤フリー寛解維持(再燃)に寄与する関節エコー所見を見出すことはできなかった。その理由の一つとしては、生物学的製剤中止時の疾患活動性がリウマチ専門医により非常に良好にコントロールされ、かつ、その中止の判断に関しても、関節エコー所見を加味して考慮されたことがあげられる。既報では [Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Oct;66(10):1576-81.] では関節エコーの有用性が指摘されているが、その報告と比較して、今回の症例は臨床的ならびに関節エコーの活動性がより低く、有意差が検出されにくかった可能性がある。しかしながら、大関節の評価を入っていないなどの limitation も考えられた。

#### E. 結論

今回の 31 症例の検討では、生物学的製剤中止 6 ヶ月後の臨床的再燃(治療の強化)をアウトカムとする多変量解析においては、関節エコー所見を含め、有意に寄与する因子は抽出されなかった。解析症例が少ないこともあるが、今後は大関節やバイオマーカーを加えた評価が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic

probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2219-20.

- ② Iwanaga N, Origuchi T, Terada K, Ueki Y, Kamo Y, Kinoshita N, Yonemitsu N, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Rheumatoid arthritis complicated with severe liver injury during treatment with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2014 Sep;24(5):874-6.
- ③ Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1452-6.
- ④ Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate. *Mod Rheumatol*. 2014 Jul;24(4):681-4.
- ⑤ Kawashiri S, Ueki Y, Migita K, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A. Baseline low modified health assessment questionnaire (MHAQ) predicts the state of remission estimated by clinical disease activity index and MHAQ at 1 year in tocilizumab-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014.May-Jun;32(3):445.
- ⑥ Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):562-9.

- ⑦ 川尻 真也, 川上 純. 【関節リウマチの診療 身体機能障害をきたさないためのアプローチ】《RA の診断と評価》RA の早期診断はどこまで可能か? Modern Physician. 2014.34(8):873-877.
- ⑧ 中村 英樹, 川上 純. EULAR2013 改訂 RA 診療 recommendation について. リウマチ科. 2014.51(5):581-589.
- ⑫ 川尻 真也, 青柳 潔, 川上 純. 【関節リウマチ-生物学的製剤の登場から10年、今後の10年-】生物学的製剤 使い方と安全性 エタネルセプト. Mebio. 2014.31(5):24-30.
- ⑩ 玉井 慎美, 川尻 真也, 上谷 雅孝, 川上 純. 【関節リウマチ-診断と治療の進歩】早期診断における画像検査の役割. カレントセラピー. 2014.5. 32(5):433-438.
- ⑪ 玉井 慎美, 上谷 雅孝, 川尻 真也, 川上 純. 【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】関節リウマチの検査・診断 検査 画像検査 関節 MRI、超音波検査. 日本臨床. 2014.4. 日本臨床. 72(増刊3 最新関節リウマチ学):253-257.
- ⑨ 川尻 真也, 青柳 潔, 川上 純. RA のマネージメントにおける関節画像診断の利用に関する EULAR recommendation. リウマチ科. 2014.51(4):481-485.
- ⑬ 一瀬邦弘, 川上 純. 最新関節リウマチ学 一寛解・治癒を目指した研究と最新治療— III.関節リウマチの発症要因と発症メカニズム Th17 細胞. 日本臨床. 2014.72(3):53-58.
- ⑭ 中村 英樹, 川上 純. 【リウマチ・膠原病における分子標的治療の最前線】IL-1 の作用と臨床効果. 最新医学. 2014.69(2):220-225.
- ⑮ 川尻 真也, 川上 純. 【関節疾患の画像診断:変形性関節症(OA)と関節リウマチ(RA)】関節リウマチの超音波による評価. 映像情報 Medical. 2014.46(1):35-39.
- ⑯ 川上 純, 川尻 真也, 玉井 慎美, 上谷 雅孝. 【関節疾患の画像診断:変形性関節症(OA)と関節リウマチ(RA)】早期関節リウマチの診断と治療戦略. 映像情報 Medical. 2014.1.46(1):1346-1354.
2. 学会発表
- ① Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tsuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Houra Y, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. MRI osteitis at baseline predicts the development of rapid radiographic progression at 1 year toward patients with early-stage rheumatoid arthritis : Results from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014/11/14-19.
- ② Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K and Kawakami A. Investigation of MRI Bone Changes in Early-Stage RA Patients Achieved in Sustained Clinical Good Response : Sub-Analysis from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014/11/14-19.
- ③ 鈴木貴久, 岩本直樹, 山崎聡士, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 大山 要, 黒田直敬, 尾崎 誠, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチにおける新たなバイオマーカーとしてのThrombospondin-1(TSP-1)の検討. 第42回日本臨床免疫学会総会. 2014/9/25-9/27.
- ④ 川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 藤川敬太, 岡田寛文, 辻 創介, 梅田雅孝, 福井翔一, 寶來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純. 関節リウマチ患者においてバイオフリー寛解維持を予測する指標はあるか? 第48回九州リウマチ学会 九州・沖縄支部学術集会. 2014/9/6/-7.
- ⑤ Kawashiri SY, Suzuki T, Nakasima Y, Uwki Y, Aramaki T, Fujikawa K, Nakashima M, Okada A, Migita K, Mizokami A, Matsuoka N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Disease activity at 3 month predicts the clinical response at 1 year

treated by tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from observational investigation of daily clinical practice. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

- ⑥ Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasound disease activity at 3 months predicts the clinical response at 6 months of patients with rheumatoid arthritis treated by biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.
- ⑦ 上谷雅孝, 玉井慎美, 川上 純. MRIを用いた関節リウマチの画像評価. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.
- ⑧ 川尻真也, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳 潔, 川上 純. 超音波を用いた関節リウマチの診断と治療の評価: MRIとの比較を含めて. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.
- ⑨ 岡田覚丈, 川上 純, 福田孝昭, 日高利彦, 石井智徳, 植木幸孝, 小寺隆雄, 中島宗敏, 寶來吉朗, 渡部 龍, 奥野洋史, 玉井慎美, 青柳 潔, 江口勝美, 関節リウマチ実臨床における関節破壊の評価: 前向き多施設コホート研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.
- ⑩ 玉井慎美, 喜多潤子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, 川上 純. 関節MRI骨炎は 2010 年RA分類基準を用いた早期RA診断機能を向上させる: 長崎早期関節炎コホートをを用いた解析. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.
- ⑪ 西野文子, 川尻真也, 高谷亜由子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 生物学的製剤治療評価における関節超音波の意義. 第 58 回日本リ

ウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

- ⑫ 玉井慎美, 中島好一, 喜多潤子, 有馬和彦, 川尻真也, 中村英樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, 川上 純. 強化治療による早期関節リウマチの臨床的疾患活動性とX線予後の改善. 第 111 回日本内科学会総会・講演会. 2014/4/11-4/13.
- ⑬ 岡田覚丈, 福田紘介, 中島宗敏, 川上 純. 関節リウマチに対する生物学的製剤中止例の検討. 第 47 回九州リウマチ学会. 2014/3/15-3/16.
- ⑭ 川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純. 早期関節リウマチ患者において手指の機能障害に関連するのは関節滑膜炎か腱鞘滑膜炎か?. 第 47 回九州リウマチ学会. 2014/3/15-3/16.

#### H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし。

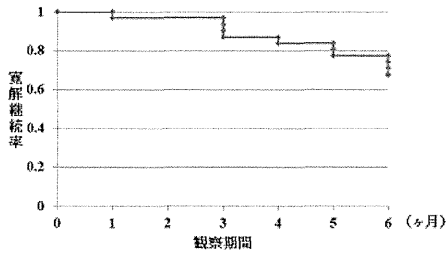
##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

図1. バイオフィリー寛解継続率:  
N = 31 6ヶ月で67.8% (21/31)



カプラン・マイヤー法

\*平均 ± SD

表1. 中止時疾患活動性の比較

	再燃群 N=10	非再燃群 N=21	P
圧痛関節数 (n*)	0	0.2 ± 0.5	NS
腫脹関節数 (n*)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	NS
患者全殿VAS (ヶ月*)	3.5 ± 3.5	6.8 ± 9.3	NS
医師全殿VAS (n*)	2.5 ± 2.6	3.7 ± 4.2	NS
血沈 (mm/hr*)	9.9 ± 8.3	11.6 ± 8.0	NS
CRP (mg/dl*)	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.06	NS
MMP-3 (ng/ml*)	48.8 ± 35.4	46.1 ± 42.0	NS
DAS28-ESR*	1.45 ± 0.63	1.74 ± 0.69	NS
SDAI*	0.78 ± 0.44	1.36 ± 1.44	NS
CDAI*	0.70 ± 0.4	1.28 ± 1.44	NS
HAQ*	0.06 ± 0.14	0.12 ± 0.23	NS

表2. 中止時超音波所見の比較

	再燃群 N=10	非再燃群 N=21	P
GS陽性 (n, %)	6 (60.0)	13 (61.9)	NS
総GSスコア*	1.8 ± 2.6	3.5 ± 4.3	0.28
PD陽性 (n, %)	2 (20.0)	3 (14.3)	NS
総PDスコア*	0.2 ± 0.4	0.4 ± 1.2	NS
骨びらん (n, %)	4 (40.0)	7 (33.3)	NS
踵鞘滑膜炎 (n, %)	0 (0)	1 (4.8)	NS

\*平均 ± SD

表3. 6ヶ月後の再燃をアウトカムとした  
多変量ロジスティック解析

	OR	95% CI	P
年齢 (1 increase)	0.96	0.88 1.04	0.33
性別 (male to female)	0.10	0.01 1.02	0.07
寛解到達までの期間 (1M increase)	0.88	0.59 1.16	0.42
総GSスコア (1 increase)	0.96	0.62 1.28	0.80

CI, confidence interval.

## 関節リウマチのリスク遺伝子の病態への寄与に関する研究

研究分担者 上阪 等 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授  
研究協力者 川畑 仁人 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授、助教  
研究協力者 細矢 匡 東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 准教授、助教

### 研究要旨

RA 患者を対象とした人種横断的な大規模ゲノム解析(GWAS)にて CDK 遺伝子群が新たにリスク遺伝子として同定されたが、リスク遺伝子の RA の発症や自然経過への寄与を明らかにすべく、本研究では CDK 遺伝子群に注目した。各種データベースを利用して RA risk SNP の特徴を解析することで、欧州で RA との関連が指摘されている CDK6 の SNP rs42041 の多型が本邦にも存在すること、rs42041 と新たに同定された RA risk SNP rs4272 が近傍に存在することを明らかにした。今後は、本学で実施した大規模臨床研究への参加患者からゲノム情報を取得し、本邦における RA の臨床像と RA risk SNP のジェノタイプとの関連を解析する。ゲノム情報から関節炎の自然経過や治療反応性の予測が可能となれば、個別化医療によって治療戦略を最適化しうると期待される。

### A.研究目的

関節リウマチ(RA)は患者ごとに重症度や進行度、治療反応性が多彩であるため、治療戦略の最適化が望まれる。昨年 RA 患者を対象とした人種横断的な大規模ゲノム解析(GWAS)によって約 100 個の RA 関連遺伝子が同定された(Nature 2014)が、これらのリスク遺伝子の RA の発症や自然経過への寄与は不明のままである。我々は細胞周期を制御する Cyclin dependent kinase(CDK)阻害薬が細胞増殖抑制を介して抗関節炎効果を発揮することを明らかにしており、新規抗リウマチ薬としての臨床応用を目指している。GWAS の解析から得られた RA 関連遺伝子には CDK ファミリーの 2,4,6 が含まれていたことから、CDK 遺伝子群のジェノタイプと RA の特徴的病態である滑膜増殖に関連があると推測され、この遺伝子群についての RA の臨床情報との比較を行うことを着想した。なお、CDK6 の SNP rs42041 と RA の関連については既報がある(Nat Genet 2008)。この SNP と RA 患者の臨床像との関連については、3 つの欧州のコホートで、shared epitope(SE)である HLA-DRB1 陰性、Anti-cyclic citrullinated peptide antibody(ACPA)陽性のサブグループで risk allele 保有率

が優位に高かったという報告(Arthritis Res Ther 2014)と、オランダの早期 RA 患者のコホートで risk allele 保有者の骨破壊の進行が速かったという報告(Arthritis Rheum 2009)があるが、本邦における検討はされていない。

### B.研究方法

rs42041 に関連した報告はすべて欧州のコホートに基づいた解析である。また、新たに RA risk SNP として同定された rs773125(CDK2), rs1633360(CDK4), rs4272(CDK6) は人種横断的な解析に基づいているが、本邦存在する多型であるかは不明である。これらの SNP の本邦における頻度を Hapmap project のデータベースで検討し、NCBI dbSNP にて各 SNP の特徴を検討する。

また、本学で実施した 2 つの大規模臨床研究(REAL, CORRECT)のデータベースからは発症時の疾患活動性や骨破壊の程度、関節炎の治療反応性などを知ることが可能である。今後新たな臨床試験実施計画を立案し、登録患者からゲノム情報を取得して、両者を連結可能な状態とする。各 SNP の Quantitative trait locus(QTL)解析を行い、ジェノタイプごとの骨破壊の速さや疾患活動性、治

療反応性、副作用の発現率などの臨床情報との対応を次年度以降に解析していく。

#### (倫理面への配慮)

本研究の実施計画書を東京医科歯科大学倫理審査委員会に提出するが、その際にヘルシンキ宣言(2013年10月、第64回WMAフォルタレザ総会)の趣旨、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を尊重した実施計画書を作成する。また、患者への十分なインフォームドコンセントを得て検体を採取し、個人情報の取り扱いに注意して行う。

### C.研究結果

本邦におけるrs42041とrs4272のrisk alleleの頻度は、それぞれ1.2%、9.3%であり、いずれも本邦にも存在する多型であった。その他のSNPについては本邦における頻度の情報を得ることはできなかった。NCBI dbSNPでの検討ではrs42041はCDK6の最終intron領域に存在し、rs4272は3'UTRに存在することが明らかとなった。両者は極めて近接しており、連鎖不平衡の関係にある可能性が示唆された。またrs773125とrs1633360はそれぞれSUOX,OP9のイントロン領域に存在し、CDKはその近傍の遺伝子であった。

### D.考察

rs4272は3'UTRのSNPであるため、CDK6のmRNAの安定性に影響している可能性があり、CDK分子の機能への影響を明らかにするためにIn vitroでの検討が有用と思われた。

近傍に存在するrs42041とrs4272が連鎖不平衡の関係にあれば、rs42041に関する既報の情報がrs4272のrisk allele保有者の臨床像に包括される可能性もあり、ハプロタイプ解析が必要である。

既報におけるSE陰性、ACPA陽性のサブグループでCDK6のrisk alleleの保有率が高いという結果は、SE非保有患者がシトルリン化ペプチドに対する免疫応答を獲得する際の細胞増殖応答にCDK6の多型が影響する可能性が示唆される。その影響を明らかにすることによって、

SEとは異なる新たなACPA産生のメカニズムが明らかになると期待され、さらなる検討が必要である。

### E.結論

欧米のコホートにおいてCDK6の多型はRAの発症と病態形成にも関与していることが知られていたが、この多型が本邦にも存在することを明らかにした。遺伝学的な背景が異なる本邦においてもRAの臨床像について同様の傾向が観察されることを明らかにする必要があり、またCDK2,4のrisk SNPについても臨床像との比較を行う。

RAのリスク遺伝子は関節破壊のスピードや全身性の炎症の程度に関与していると推測される。関節炎の自然経過の予測ができれば適切な治療強度の選択が可能となり、治療薬への反応が予測できればより有効率の高い治療を優先的に選択することが可能となる。将来的には患者のゲノム情報を得ることで治療戦略の最適化を実現しようと期待される。

### F.健康危険情報

特になし

### G.研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritic effects without increase of immune suppression. *Ann Rheum Dis*, Published Online First: doi:10.1136/annrheumdis-2014-205566

#### 2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

### H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

#### 1. 特許取得

なし



2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

## MRI 画像による生物学的製剤導入予測基準および中止基準の作成に関する研究

研究分担者 住田 孝之 (筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))

研究協力者 廣田智哉、鈴木 豪(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))

### 研究要旨

「生物学的製剤(BIO)導入の MRI 予測基準」の作成を目的として、関節リウマチ(RA)患者を対象にメソトレキサート(MTX)開始時から52週間の前向き観察を行い、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)を解析したが、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)に有意な変化は認められず、MTX 開始前の MRI 所見と52週後の Simplified Disease Activity Index(SDAI) に有意な相関関係はなかった。また、「BIO 中止の MRI 基準」の作成を目的として、RA 患者を対象に BIO 開始時から52週間の前向き観察を行い、24週ごとの MRI 所見を解析したところ、52週後の寛解例は非寛解例より滑膜炎スコアが有意に低値で、滑膜炎スコア(BIO 開始時に6点未満、24週後に5点未満、52週後に4点未満)によって寛解例と非寛解例が層別化された。

以上より、「BIO 導入の MRI 予測基準」については、52週間の観察では BIO 導入を予測する有意な MRI 所見は検出されず、さらなる症例の蓄積と、104週までの画像評価を継続する必要がある。「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎スコアが BIO 治療中の寛解予測因子になりうる事が明らかになった。

### A.研究目的

関節リウマチ(RA)において、MRI 画像の骨髄浮腫や滑膜炎は MRI や X 線の骨びらの進行を予測しうる事がこれまで報告されており、画像的な予後予測に有用であることが知られている。同様に、リウマチ治療の開始時点で将来的に生物学的製剤(BIO)導入を要することが見込まれるかどうか、BIO 中止前に中止後の寛解維持が見込めるかどうかといった臨床的な推移を、MRI 画像から予測できることが期待される。

本研究は「BIO 導入の MRI 予測基準」および「BIO 中止の MRI 基準」の作成を目的とする。

### B.研究方法

「BIO 導入の MRI 予測基準」の作成においては、MTX 未使用の RA 患者 5 例を対象に、前向き観察で MTX 開始前、52週後に MRI を撮影し、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)を compact MRI スコアで定量比較した。合わせて、MRI 撮影時の疾患活動性を Simplified Disease

Activity Index (SDAI)で評価した。

「BIO 中止の MRI 基準」の作成においては、BIO 導入症例(Infliximab 13 例、Tocilizumab 15 例、Abatacept 15 例)を対象に、前向き観察で BIO 開始前、24 週後、52 週後に MRI を撮影し、compact MRI スコアで定量比較した。MRI 撮影時の疾患活動性も SDAI で評価した。

(倫理面への配慮)

対象症例は、参加時に研究目的、研究方法、MRI 撮影の利益・不利益および安全性、個人情報の保護に関する説明を受けて、本研究に任意で参加した。また、観察期間内の同意撤回も可能であることを合わせて説明されている。

### C.研究結果

1) BIO 導入の MRI 予測基準の検討:

(1) SDAI は 0-52 週で有意に改善した( $29.52 \pm 10.05$  to  $5.42 \pm 10.51$ ;  $P < 0.05$ ).

(2) MRI 所見に有意な変化は認められなかった(滑膜炎:

5.40±1.60 to 1.60±2.07; NS、骨髄浮腫:2.25±3.79 to 1.25±2.80; NS、骨びらん:15.60±11.55 to 23.40±21.78 ; NS) (図 1)。

(3) MTX 開始前の MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)と52週後のSDAIに有意な相関関係は認められなかった。

(4) 52週後に1例でSDAIの増悪が認められた(11.11 to 24.19)。同症例は0-52週で滑膜炎の改善が認められず、骨髄浮腫と骨びらんが増悪し、18ヶ月後にBIO導入とされた。

2) BIO 中止の MRI 基準作成の検討:

(1) SDAI は 0-24 週で有意に改善した(20.52±9.44 to 7.72±6.12;  $P<0.01$ )が、24-52 週では有意な変化を認めなかった(7.72±6.12 to 7.46±7.01; NS)。

(2) 滑膜炎、骨髄浮腫は 0-24 週で有意に改善した(滑膜炎: 9.12±6.61 to 5.42±3.73;  $P<0.01$ 、骨髄浮腫: 6.74±8.16 to 3.28±4.25; NS)。骨びらんは0-24週では進行した(44.90±37.79 to 49.01±36.82;  $P<0.05$ ) (図 2)。

(3) BIO 開始前の滑膜炎スコアと24週後のSDAI、24週後の滑膜炎スコアと52週後のSDAIに有意な相関関係が認められた(24 週後:  $R=0.35$ 、 $P<0.05$ 、52 週後:  $R=0.37$ 、 $P<0.05$ )。骨髄浮腫、骨びらんと SDAI には有意な相関関係は認めなかった(図 3)。

(4) 52 週後の SDAI 寛解例(13 例; SDAI 1.44±0.90)では、MRI 画像で滑膜炎 2.31±1.75、骨髄浮腫 0.10±0.35、骨びらん 39.81±29.10 であった。一方、52 週後の非寛解例(30 例; SDAI 10.07±6.90)では、滑膜炎 6.20±4.05、骨髄浮腫 2.92±3.73、骨びらん 53.15±40.39 であった。寛解例は非寛解例より滑膜炎スコアが有意に低値であった( $P<0.01$ ) (図 4)。

(5) SDAI 寛解例と非寛解例を層別化する滑膜炎スコアのカットオフ値を算出したところ、BIO 開始時の滑膜炎スコアが6点未満(感度 59%、特異度 88%)、24 週後の滑膜炎スコアが5点未満(感度 52%、特異度 95%)で52週後の寛解達成が予測された。また、52 週後の滑膜炎スコアが4点未満(感度 52%、特異度 95%)で寛解例と非寛解例を層別化することができた(図 5)。

## D. 考察

「BIO 導入の MRI 予測基準」については、症例を集積させて、画像評価を継続することにより、MTX 抵抗性で BIO 導入を要する症例を MRI 画像によって予測できると考えられる。

「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎所見によって BIO 導入後の寛解例と非寛解例を層別化でき、滑膜炎スコアが中止基準として有用である可能性が示唆される。今後、BIO 導入後の寛解例を対象に BIO 中止を試みることで、中止基準を設定できると考えられる。

## E. 結論

「BIO 導入の MRI 予測基準」については、52 週間の観察では BIO 導入を予測する有意な MRI 所見は検出されず、さらなる症例の蓄積と、104 週までの画像評価を継続する必要がある。

「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎スコア(BIO 開始時で6点未満、24 週後で5点未満、52 週後で4点未満)によって寛解例と非寛解例を層別化でき、滑膜炎スコアが BIO 治療中の寛解予測因子になりうるということが明らかになった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Suzuki T, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Yokosawa M, Miki H, Tsuboi H, Matsumoto I, Sumida T.: Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for 2 years. Int J Rheum Dis 2014 Oct 7. doi:10.1111/1756-185X.12460. [Epub ahead of print]
2. Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, Matsumoto I, Sumida T.: Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's

syndrome associated with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2014 Oct 8:1-6. [Epub ahead of print]

3. Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, Sumida T.: Analysis of the usefulness of magnetic resonance imaging evaluation for rheumatoid arthritis treated with biological agents in the early phase: retrospective observation of abatacept and infliximab. Clin Exp Rheumatol 32(6):991,2014
4. Ogishima H, Tsuboi H, Naoto Umeda, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.: Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 24(1):60-68,2014

## 2. 学会発表

1. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、荻島博、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用0.3TMRIを用いた生物学的製剤の治療評価、第111回日本内科学会講演会、2014年
2. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、江辺広志、高橋広行、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用0.3TMRIを用いた生物学的製剤の治療評価、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年
3. 鈴木豪、廣田智哉、荻島博、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者におけるMRIを用いた治療効果判定、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014
4. 荻島博、坪井洋人、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、廣田智哉、鈴木豪、江辺広志、高橋広行、萩原晋也、松本功、住田孝之: 関節超音波検査による関節リウマチ患者の疾患活動性の評価、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

特記事項なし

図1 MRI所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん); MTX導入後

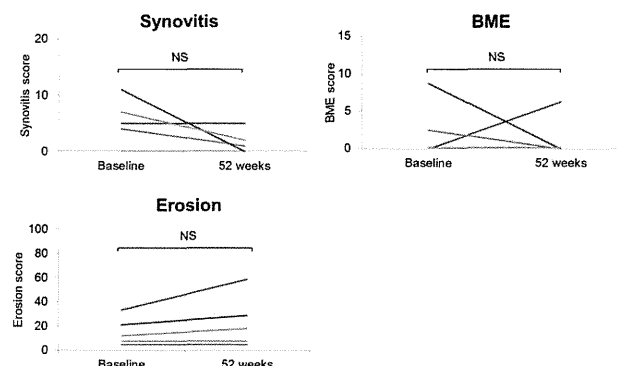


図2 MRI所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん); BIO導入後

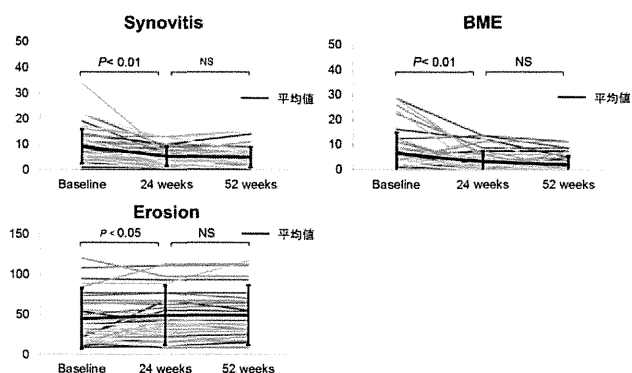


図3 滑膜炎スコアとSDAIの相関関係; BIO導入後

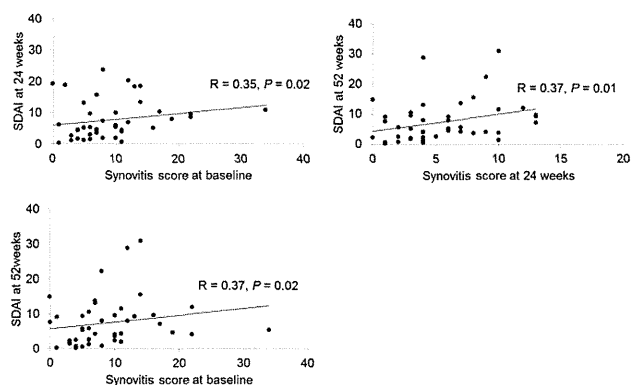


図4 寛解達成群・非寛解達成群のMRI所見；BIO導入後

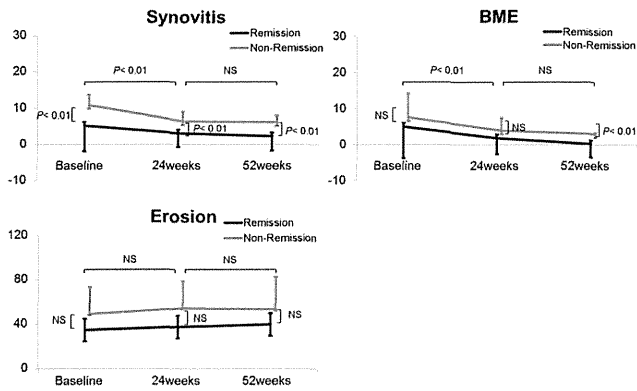
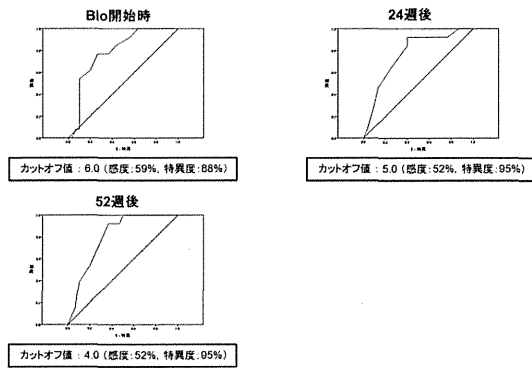


図5 滑膜炎スコアによる寛解達成予測；BIO導入後



## MTX-PG と IL-6 を用いた関節破壊ゼロおよびドラッグホーリデー達成予測因子に関する研究

研究分担者 竹内 勤 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授)  
研究協力者 山岡 邦宏 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授)  
研究協力者 金子祐子 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 講師)  
研究協力者 仁科 直 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 助教)

### 研究要旨

メトトレキサート(MTX)は細胞内でポリグルタミン酸化(MTX-PG)されて有効性を発揮することが知られている。日本人において細胞内MTX-PG濃度と治療効果、副作用出現との関係を検討するため、MTXおよび生物学的製剤未使用の関節リウマチ(RA)患者を対象として、MTX治療を開始し、MTX-PGを定期的に測定して前向きに観察した。24週における総MTX-PG濃度は120.1 nmol/Lであり、欧米人を対象とした既報と比較して高値であった。さらに、MTX-PG濃度とDAS28-ESRの減少幅に有意な相関があり( $r=0.32$ ,  $p=0.04$ )、肝障害(AST上昇)例では正常例に比較して、平均MTX-PG濃度が高い傾向を認めた(140 nmol/L vs 111 nmol/L,  $p=0.08$ )。日本人では少量のMTXで高い細胞内MTX-PG濃度を達成できるため、少量MTXで有効性、副作用が認められる可能性が考えられた。今後はMTX-PGと関節破壊抑制やIL-6を含むサイトカインの関係と共に、治療薬中止、減量の予測可能性を検討していく。

### A.研究目的

メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ(RA)におけるアンカードラッグである。MTXを中心とした治療で疾患活動を十分に低下させることで関節破壊は抑制できることが知られている。しかし、早期の関節リウマチ患者に対するMTX治療では、疾患活動性低下と比して血漿IL-6濃度低下がより関節破壊抑制と相関していたことを、我々は報告した(Clin Rheumatol 2013)。また、日本人では欧米人に比較してMTXの効果・副作用が出やすく、MTXの保険適応も8mg/週から増加したが、最大16mg/週と、白人に比較して少量である。

MTXは体内に吸収された後、細胞内に取り込まれ、グルタミン酸が1個～5個程度結合する。これはポリグルタミン酸化と呼ばれ、MTX-PGと表記する。MTX-PGの後に数字を続けた場合はグルタミン酸の結合個数を示し、1-5とした場合は1個のものから5個のものまでの総和を示す。MTXはポリグルタミン酸化されることにより細胞内で安定化し、その作用を示すことができる。

今回、MTXの臨床効果・副作用とMTX-PGの濃度が関係しているのではないかと考え、MTX未使用のRA患者で、前向きにMTX-PGの濃度を測定した。特に日本人の保険用量で十分なMTX-PG濃度が得られることを期待した。本報告書では24週までMTX-PG濃度を測定できた32例について主に検討した。

### B.研究方法

慶應大学病院および関連協力2施設において、MTX-naïveのRA患者83名にMTXを8mg/wで開始した。寛解達成または副作用出現がない限り4週ごとに4mg/wずつ増量し、最大16mg/wとした。ここで0, 4, 8, 12, 24週の検体を採取した。MTX-PGは赤血球中MTX-PGを高速度液体クロマトグラフィーで測定した(MAGIK study)。

(倫理面への配慮)

個人情報情報は連結可能匿名化し、実施計画は各施設の倫理審査委員会にて承認を受けた。

### C. 研究結果

83 名が登録され、女性が 83%、平均年齢は 57 歳、RA 罹病期間の中央値は 0 ヶ月であった。治療開始前 42% が DAS28ESR による高疾患活動性で、52% が中疾患活動性であった。24 週間後には平均 MTX 11.8 mg/w 投与下で、55% が寛解、33% が低疾患活動性となった。

MTX-PG は 24 週まで経時的に増加し、MTX-PG1, 2, 3 が大部分を占め、MTX-PG1-5 は 24 週で 120.1 nmol/L であった。なお、アメリカ人を対象とした同じ測定法による検討では、平均 MTX 13.4 mg/w 内服下で MTX-PG1-5 は 20 週時点で 65 nmol/L と報告されている。

12 週時点における MTX-PG1-5 濃度は 0 週と 12 週の DAS28ESR の差 ( $\Delta$  DAS28ESR<sub>12w-0w</sub>) と有意な相関を示した ( $r=0.32$ ,  $p=0.04$ )。また、24 週において肝障害 (AST  $\geq$  正常上限) は 6 名いたが、この 6 名は平均 MTX-PG1-5 濃度が、肝障害のない群に比較して、有意ではないものの高い傾向を示した (140 nmol/L vs 111 nmol/L,  $p=0.08$ )。

### D. 考察

日本人 RA に対して日本の保険用量内の MTX で加療した際の MTX-PG 量を測定した。単純な比較は困難であるが、アメリカ人における MTX-PG 濃度の報告では、同程度の MTX 量で今回の日本人の半分程度の MTX-PG 値であった。これまで経験的に、日本人では欧米人と比較してより少量の MTX 量で高い有効性が得られ、また副作用出現率が高いと考えられてきたが、本研究の結果によりその理由が明らかとなった。

今回の結果は現在進行中の前向き臨床試験の中間解析結果であり、今後 MTX 単剤または TNF 阻害薬追加による治療中の MTX-PG 濃度、血清サイトカイン測定、関節破壊のデータ収集を経時的に行う予定である。特にこれまでに当科からは関節破壊と IL-6 の関係を報告しており、MTX-PG 濃度と IL-6 濃度および関節破壊との関係を検討することにより、関節破壊ゼロ予測因子の同定、さらに寛解達成後に、MTX や TNF 阻害薬を減量、中止可能予測因子の抽出を目標とする。

### E. 結論

日本人では日本の保険用量の MTX で十分な MTX-PG 濃度を達成できた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nishimoto N, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiko Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheum*, 2:426-32, 2014.
2. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, and Yamanaka H. Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan. *J Rheumatology*, in press.
3. Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T, and Kuwana M. A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 32:211-7, 2014.
4. Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, Takeuchi T, and Kameda H. Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to

methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial. *Mod Rheum* 24:561–6, 2014.

5. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheum*, 24:715–24, 2014.
6. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheum*, 24:552–60, 2014.
7. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheum*, 24:725–33, 2014.
8. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheum*, 24:734–43, 2014.
9. Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and Takeuchi T. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheum*, 24:754–62, 2014.
10. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, and Tanaka Y. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology*, 53:904–13, 2014.
11. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and Takeuchi T. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study. *Mod Rheum*, 7 April 2014.
12. Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. Tocilizumab is clinically, functionally and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors. A single center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at 52 week. *Mod Rheum*, online April, 2014.
13. Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment. *J Rheumatology*, 40:1061–66, 2014.
14. Takeuchi T, Matubara T, Urata Y, Suematsu E,



Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and the Japan Abatacept Study Group. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate conventional or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheum* 24:744-753, 2014.

15. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan. *Rheumatology, online September 24 2014*.
16. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheum, online June 20, 2014*.

## 2. 学会発表

Takahashi C, et al. EULAR 2014 (Paris)

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費  
難治性疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)  
分担研究報告書

薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性の検討

研究分担者: 西本 憲弘 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 兼任教授  
研究協力者: 村上 美帆 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 特任助教  
伊藤 眞里 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 客員講師

研究要旨

関節リウマチ (RA) 患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになった。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。これまでの研究で、トシリズマブ (TCZ) 治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6  $\leq$  12.9pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40% が少なくとも 1 年間再燃しないことを、DREAM 研究で証明した (Mod Rheumatol 24:17,2014)。本研究では、RA の薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、FREE-J 試験のサブ解析として実施する。薬剤中止時ならびに薬剤中止後の血中 IL-6 を測定し、再燃までの期間との関連の有無、ならびに再燃を早期に予測できないかを検討する。すでに、倫理委員会の承認を得て、FREE-J 試験に患者登録を開始した。薬剤フリー寛解の指標としての IL-6 の有用性を、実臨床で検証できると期待される。

A.研究目的

関節リウマチ (RA) 患者に生物学的製剤等を使用し、臨床的寛解が得られたならば、治療継続により長期間の構造的寛解、機能的寛解が維持できることが明らかになった。しかし、生物学的製剤の長期安全性は未確立であり、医療費負担の増大も大きな課題である。疾患を再燃させることなく生物学的製剤を減量・中止できればこれらの問題の多くは解決する。これまでの研究で、IL-6 を標的とする生物学的製剤トシリズマブ (TCZ) 治療により、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6  $\leq$  12.9pg/mL を達成した患者は、TCZ を中止しても約 40% が少なくとも 1 年間再燃しないことを、臨床試験として実施した DREAM 研究で証明した (Mod Rheumatol 24:17,2014)。本研究では、RA の薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性を、実臨床において検討することを目的とした。

B.研究方法

本研究は、RA 患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証 (FREE-J 試験) のサブ解析として実施する。具体的には、実臨床において、メトトレキサ-

ト (MTX) と生物学的製剤 (TCZ、TNF 阻害剤、T 細胞活性化阻害剤) の併用による寛解達成 RA 患者のうち、インフォームドコンセントを得た患者でいずれかの薬剤の減量、中止あるいは継続を行う。定期的な患者のフォローアップを行うとともに、薬剤中止時ならびに中止後の血中 IL-6 を測定し、再燃までの期間との関連の有無、ならびに再燃を早期に予測できないかを検討する。

(倫理面での配慮) 患者検体の採取はヘルシンキ宣言を遵守し、東京医科大学の倫理委員会の承認のもとに行う。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を削除し、匿名化する。“臨床研究に関する倫理指針”に沿って、人権の保護について、十分配慮しながら実験を行う。

C.研究結果

8 月に産業医科大学の倫理委員会において FREE-J 試験が承認されたことを受けて、8 月末には東京医科大学の倫理委員会に提出した (受付番号 2849)。11 月 1 日同委員会より、研究申請内容に対する修正指示ならびに質問を受け、改訂を行い、承認された。すでに、インフォームド

コンセントを得て、FREE-J 試験に患者登録を開始した。

FREE-J 試験とは別に、TCZ による IL-6 阻害治療中の RA 患者において DAS28<2.6 あるいは ACR70 を満たし、かつ血清 IL-6 濃度が 20pg/mL 未満を満たした患者 10 例において、ステロイドの減量を行ったところ、8 例で再燃させることなくステロイド治療からの離脱が可能であった。

#### D. 考察

前述の DREAM 試験では、TCZ 単剤による治療において、TCZ を休薬した患者の 88% は 1 年以内に治療を再開した。一方、血中 MMP-3 の正常化かつ IL-6 $\leq$ 12.9pg/mL を達成した患者は、約 40% が少なくとも 1 年間再燃しない。実臨床においては、約半数の患者は MTX を併用しており、MTX を継続することで再燃の確率が減る可能性がある。あるいは中止ではなく、減量するオプションも考えられる。また、IL-6 が TNF 阻害剤においても薬剤フリーの指標となるか否かがわかると期待される。

#### E. 結論

TCZ 単剤治療での薬剤フリー寛解の指標としての IL-6 の有用性を、実臨床で、TNF 阻害剤や T 細胞活性化阻害剤、MTX による治療で検証する。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17-25.
2. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo

M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.

3. Fujita R, Kawano F, Ohira T, Nakai N, Shibaguchi T, Nishimoto N, Ohira Y. Anti-interleukin-6 receptor antibody (MR16-1) promotes muscle regeneration via modulation of gene expressions in infiltrated macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Oct;1840(10):3170-80.
4. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Apr;41(4):759-67.
5. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzaki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6.
6. Inui S, Itami S, Murakami M, Nishimoto N. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus: Report of two cases. *J Dermatol*. 2014 Aug;41(8):756-7.
7. Quartuccio L, Isola M, Corazza L, Ramos-Casals M, Retamozo S, Ragab GM, Zoheir MN, El-Menyawi MA, Salem MN, Sansonno D, Ferraccioli G, Gremese E, Tzioufas A, Voulgarelis M, Vassilopoulos D, Scarpato S, Pipitone N, Salvarani C, Guillemin L, Terrier B, Cacoub P, Filippini D, Saccardo F, Gabrielli A, Fraticelli P, Sebastiani M, Tomsic M, Tavoni A, Mazzaro C, Pioltelli P, Nishimoto N, Scaini P, Zignego AL, Ferri C, Monti G, Pietrogrande M, Bombardieri S, Galli M, De Vita

- S. Validation of the classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Dec;53(12):2209-13.
8. Ohtsuji M, Lin Q, Nishikawa K, Ohtsuji N, Okazaki H, Tsurui H, Amano H, Shirai T, Nishimoto N, Nishimura H, Hirose S. IL-6 signal blockade ameliorates the enhanced osteoclastogenesis and the associated joint destruction in a novel Fc $\gamma$ RIIB-deficient rheumatoid arthritis mouse model. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 27;1-8. [Epub ahead of print]
9. Kawamura YI, Adachi Y, Curiel DT, Kawashima R, Kannagi R, Nishimoto N, Dohi T. Therapeutic adenoviral gene transfer of a glycosyltransferase for prevention of peritoneal dissemination and metastasis of gastric cancer. *Cancer Gene Ther*. 2014 Oct;21(10):427-33.
- ## 2.学会発表
1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T. Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.11-14.
2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.11-14.
3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.14.
4. Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Takagi N, Tanaka K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients-Interim Analysis of PMS for Investigating Success in Achieving Clinical and Functional Remission and Sustaining Efficacy with Tocilizumab in Biologics-Naïve RA Patients(FIRST Bio)Study.ACR 2014.Boston.USA.2014.11.14-19.
5. 関口昌弘、藤井隆夫、北野将康、松井聖、三木健司、横田章、橋本英雄、山本相浩、前田恵治、藤本隆、新名直樹、日高利彦、黒岩孝則、村上幸作、大村浩一郎、吉井一郎、川人豊、西本憲弘、三森常世、佐野統. 生物学的製剤未治療関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有効性と安全性の検討(ABROAD試験) - 48週の経過と高齢者における有効性. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
6. 川人豊、藤井隆夫、横田章、橋本英雄、松井聖、三木健司、北野将康、新名直樹、山本相浩、大村浩一郎、黒岩孝則、日高利彦、関口昌弘、西本憲弘、三森常世、佐野統. Abataceptの治療反応性予測因子の検討(ABROAD試験). 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
7. 村上美帆、伊藤真里、福家有子、関口昌弘、松井聖、北野将康、井村嘉孝、大村浩一郎、藤井隆夫、黒岩孝則、前田恵治、川人豊、三森常世、佐野統、西本憲弘. RA患者に対するT細胞共刺激シグナル抑制治療は抗感情シトルリン化ペプチド抗体価を下げない. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京. 2014.4.24-26.
8. 福家有子、村上美帆、伊藤真里、西本憲弘. RA患者由来iPS細胞を用いた単球系細胞分化におけるCD14+CD15+細胞の異常発現の検討. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル